

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)  
03 August 2000 (03.08.00)

International application No.  
PCT/EP99/10274

Applicant's or agent's file reference  
15797

International filing date (day/month/year)  
22 December 1999 (22.12.99)

Priority date (day/month/year)  
22 December 1998 (22.12.98)

Applicant  
JOMAA, Hassan

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
01 July 2000 (01.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Zakaria EL KHODARY

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

**PCT**

REC'D 23 MAR 2001

WIPO PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 15797	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10274	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07F9/572		
Anmelder JOMAA, Hassan		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  01/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  21.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Masson, J-P  Tel. Nr. +49 89 2399 8728  

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

2,3,5-37	ursprüngliche Fassung	
1,1a	mit Telefax vom	22/01/2001
4	mit Telefax vom	08/03/2001

**Patentansprüche, Nr.:**

1-12	ursprüngliche Fassung
------	-----------------------

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**VI. Bestimmte angeführte Unterlagen**

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**

THIS PAGE BLANK (USTPSTO)



**Zu Punkten V und VI**

Die folgenden im internationalen Recherchenbericht angegebenen Dokumente wurden für die Prüfung der vorliegenden Anmeldung als relevant betrachtet. Ihre Numerierung wird während des ganzen Verfahrens beibehalten :

- D1: TETRAHEDRON LETTERS., Nr. 38, 1972, Seiten 3979-3982
- D2: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10. November 1989 (1989-11-10)  
& CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER.,  
11TH;1980; VOL.1; PP.355-8
- D3: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10. November 1986 (1986-11-10)  
& JP 61 106504 A
- D4: US-A-4 206 156 , 3. Juni 1980 (1980-06-03)
- D5: US-A-4 693 742 , 15. September 1987 (1987-09-15)
- D6: WO 99 52515 A , 21. Oktober 1999 (1999-10-21)
- D7: ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Bd. 19, Nr. 6, Juni 1981  
(1981-06), Seiten 1013-1023

**I. Neuheit**

- I.1 Das Dokument D1 offenbart 3-Hydroxy-2-oxo-4-dimethylphosphono- und 3-Hydroxy-2-oxo-4-diphenylphosphinyl-1,2-dihydrochinoline und deren Herstellung. Diesen Verbindungen liegen die erfindungsgemäßen Produkten strukturell ganz nah (siehe z.B. Verbindung XXXVI im Anspruch 7 der vorliegenden Anmeldung im Vergleich zu Produkten 4e und 4f von D1, Seite 3981, Tabelle 1). Der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung unterscheidet sich aber von den in D1 offenbarten Verbindungen dadurch, daß in den erfindungsgemäßen Verbindungen die  $\text{PO}_3^{2-}$ -Gruppe nicht direkt am Heterocycle gebunden ist, sondern durch eine Alkylenkette. **Daher kann der Gegenstand der Ansprüche 1-7 gegenüber dem Inhalt von D1 als neu erachtet werden.**

Da im Dokument D1 keine Verwendung der offenbarten Verbindungen und auch kein diese enthaltendes pharmazeutisches Präparat beschrieben werden, **sind die**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**Ansprüche 8-12 auch als neu gegenüber dem Inhalt von D1 zu betrachten.**

- I.2 Die Dokumente D2-D5 und D7 offenbaren verschiedene N-substituierte Alkylaminphosphate, von denen der Gegenstand der vorliegenden Erfindung sich dadurch unterscheidet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen einen Heterocyclen statt einer Amino-Endgruppe enthalten. **Daher kann der Gegenstand der Ansprüche 1-7 gegenüber dem Inhalt von D2-D5 und D7 als neu erachtet werden.**

Demzufolge werden die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie diese enthaltenden pharmazeutischen Präparate von dem Inhalt der Dokumente D2-D5 und D7 nicht vorweggenommen und **die Neuheit der Gegenstand der Ansprüche 8-12 kann demgegenüber auch anerkannt werden.**

- I.3 Obwohl das Dokument D6 nach dem von der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Prioritätsdatum (22.12.98) veröffentlicht wurde, wird besagtes Dokument als Stand der Technik unter Regel 64(1) PCT betrachtet, da die Gültigkeit des obengenannten Prioritätsrechts von der IPEA nicht anerkannt wurde.

Jedoch nimmt der Inhalt besagtes Dokumentes die Neuheit der Gegenstand der Ansprüche 1-12 nicht vorweg, auf selben Gründen wie unter Punkt I.2 für Dokumente D2-D5 und D7 erwähnt.

**Daher kann der Gegenstand der Ansprüche 1-12 gegenüber dem Inhalt von D6 auch als neu erachtet werden.**

Zusammenfassend ist zu anerkennen, daß die Ansprüche 1-12 den Anforderungen des Art. 33(2) PCT entsprechen.

## **II. Erfinderische Tätigkeit**

Die vorliegende Anmeldung beabsichtigt verschiedene Aufgaben zu lösen. Diese bestehen darin, einerseits neue Arzneimittel für die Behandlung von Infektionen bei

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Mensch und Tier bereitzustellen, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und andererseits diese Substanzen als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen zu verwenden.

Die in der Anmeldung für die obengenannten Aufgaben vorgeschlagene Lösung besteht darin, Phosphonsäurederivate herzustellen, in denen ein Heterocycle und eine Phosphonatgruppe durch eine Alkylenkette zusammengebunden sind.

Welche auch die Aufgabe immer sein mag, gibt es kein Dokument aus dem Stand der Technik, dessen Inhalt die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung nahelegt. Noch keine Kombination der Lehre der obengenannten Dokumente könnte zu einer solchen Lösung führen. **Daher beruht der Gegenstand d r Ansprüche 1-12 auf einer erfinderischen Tätigkeit** und diese Ansprüche entsprechen den Anforderungen des Art. 33(3) PCT.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

### Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft phosphororganische Verbindungen, ihre Salze, Ester und Amide und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

In Tetrahedron letters, Nr. 38, 1972, Seiten 3979-3982 sind 3-Hydroxy-2-oxo-4-dimethylphosphono- und 3-Hydroxy-2-oxo-4-diphenylphosphinyl-1,2-dihydrochinoline und ihre Herstellung beschrieben.

In Chemical Abstracts, Vol. 093, No. 19, 10. November 1989 & Curr. Chemother. Infect. Dis., Proc. Int. Congr. Chemother., 11<sup>th</sup>; 1980; Vol.1; Seiten 355-8, in Chemical Abstracts, Vol. 105, No. 19, 10. November 1986 & JP 61 106504 A, in US-A- 4206 156, in US-A- 4 693 742 und in WO 99 525 15 A sind N-substituierte Alkylaminphosphate beschrieben. Diese Verbindungen werden als geeignet zur Behandlung von bakteriellen Infektionen beschrieben. In WO 99 525 15 A wird ferner ihre Verwendung bei viralen, fungiziden und parasitären Infektionen beschrieben.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die universell bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze und ein- und mehrzellige Parasiten. Ferner wurde auch eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen festgestellt.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



-1a-

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem (C<sub>1-9</sub>)-Alkylrest, der ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenyl-gruppen substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, -C-O-C- und -C-N-C- besteht, wobei die Kohlenstoffatome von -C-O-C- und -C-N-C- mit einem Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Hydroxygruppen substituiert sein können, oder in der A der folgenden Formel (II) entspricht:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

-4-

wobei  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht.

Bevorzugt sind  $X_3$  und  $X_4$  ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertes Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclobexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen-diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Arginin-salz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Besonders bevorzugt sind  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden und aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

Bevorzugt ist A aus der Gruppe ausgewählt, die aus Alkylen, Alkenylen, Hydroxyalkylen und Oxoalkylen besteht.

Bevorzugt ist A so gewählt, daß zwischen dem Phosphoratom und dem Stickstoffatom des Heterocyclus eine dreigliedrige Verbindungskette gebildet wird. A ist zum Beispiel vorteilhaft ein Methylen, Hydroxymethylen, Ethylen, Ethenylen, Hydroxyethylen und kann insbesondere auch mit einer Oxogruppe substituiert sein.

Bevorzugt verbindet auch die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) zusammen mit den Atomen des Heterocyclus das Stickstoff und das Phosphoratom über drei Atome. Ist das in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff- oder Phosphoratom angeordnete Kohlenstoffatom mit einer Oxogruppe in der Verbindungskette substituiert, so sind auch Verbindungsketten mit vier Kohlenstoffatomen bevorzugt. Liegen sowohl eine Oxogruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoffatom als auch eine weitere Oxogruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Phosphoratom in dieser Verbindungskette vor, so ist auch eine Verbindungskette mit fünf Kohlenstoffatomen bevorzugt. Ist das in  $\alpha$ -Stellung zum Phosphoratom angeordnete Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert, so sind Verbindungsketten mit vier Kohlenstoffatomen bevorzugt. In diesem Fall sind für  $R_3$  und  $R_4$  auch Methylengruppen bevorzugt.

Im folgenden werden ganz besonders geeignete Verbindungen aufgeführt:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

091868962 (57807)

Translation

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10

Applicant's or agent's file reference 15797	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/10274	International filing date (day/month/year) 22 December 1999 (22.12.99)	Priority date (day/month/year) 22 December 1998 (22.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07F 9/572,		
Applicant JOMAA, Hassan		

RECEIVED

SEP 19 2001

TC 1700

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01 July 2000 (01.07.00)	Date of completion of this report 21 March 2001 (21.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/10274

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 2,3,5-37, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages 1,1a, filed with the letter of 22 January 2001 (22.01.2001),  
 pages 4, filed with the letter of 08 March 2001 (08.03.2001).
- ☒ the claims, Nos. 1-12, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/10274

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

See supplementary sheets

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.  
PCT/EP 99/10274

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

See supplementary sheets

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V and VI

The following international search report citations were considered relevant for the examination of the present application. The numbering will be retained throughout the proceedings:

- D1 TETRAHEDRON LETTERS., No. 38, 1972, pages 3979-3982
- D2 CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19. 10 November 1989 (1989-11-10) & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH; 1980; VOL. 1; PAGES 355-8
- D3 CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10 November 1986 (1986-11-10) & JP-A-61 106504
- D4 US-A-4 206 156, 3 June 1980 (1980-06-03)
- D5 US-A-4 693 742, 15 September 1987 (1987-09-15)
- D6 WO-A-99 52515, 21 October 1999 (1999-10-21)
- D7 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 19, no. 6, June 1981 (1981-06), pages 1013-1023.

**I. Novelty**

- I.1 D1 discloses 3-hydroxy-2-oxo-4-dimethylphosphono and 3-hydroxy-2-oxo-4-diphenylphosphinyl-1,2-dihydroquinoline and its production. The products according to the invention ~~are~~ structurally very close to these compounds (see, e.g. compound XXXVI in Claim 7 of the present application as compared with products 4e and 4f of D1, page 3981, table 1). However, the subject matter of the present application differs from the compounds disclosed in D1 in that in the compounds according to the invention the  $\text{PO}_3^{2-}$ -group is not bound directly to

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V and VI

the heterocycle but by an alkylene chain.

**Consequently, the subject matter of Claims 1 to 7 can be regarded as novel over the content of D1.**

Since D1 does not describe a use of the compounds disclosed and a pharmaceutical preparation containing this, **Claims 8 to 12 can also be considered novel over the content of D1.**

- I.2 D2 to D5 and D7 disclose different N-substituted alkyl amine phosphates, from which the subject matter of the present invention differs in that the compounds according to the invention contain a heterocycle instead of an amino end group. **The subject matter of Claims 1 to 7 can therefore be considered novel over the content of D2 to D5 and D7.**

Consequently, the use of compounds according to the invention and pharmaceutical preparations containing them are not anticipated by the content of D2 to D5 and D7 and **the novelty of the subject matter of Claims 8 to 12 can therefore also be acknowledged.**

- I.3 Although D6 was published after the priority date (22.12.98) claimed by the present application, said document is considered to be prior art pursuant to PCT Rule 64.1 since the validity of the above priority right was not recognised by the IPEA. However, the content of said document does not anticipate the novelty of the subject matter of Claims 1 to 12 for the same reasons as mentioned

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V and VI

under item I.2 for D2 to D5 and D7.

**Consequently, the subject matter of Claims 1 to 12 can also be regarded as novel over the content of D6.**

To summarise, it can be recognised that Claims 1 to 12 meet the requirements of PCT Article 33(2).

**II. Inventive step**

The present application intends to solve different problems. These are, firstly to prepare new drugs to treat infections in humans and animals caused by viruses, bacteria, fungi and parasites, and secondly to use these substances as fungicides, bactericides and herbicides in plants.

The solution proposed in the application for the above problem is to produce phosphonic acid derivatives, in which a heterocycle and a phosphonate group are bound together by an alkylene chain.

Whatever the problem may be, the content of no prior art document suggests the solution proposed in the present application. No combination of the teaching of the above documents might result in such a solution. **Consequently, the subject matter of Claims 1 to 12 involves an inventive step** and these claims meet the requirements of PCT Article 33(3).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>15797</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 10274</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>22/12/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>22/12/1998</b>
Anmelder  <b>JOMAA, Hassan</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —**

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F9/572 A61K31/675 A61P31/00 A61P33/00 A01N57/24  
 C07F9/59 C07F9/553 C07F9/6561 C07F9/62

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F A61K A61P A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>REGITZ M.: "C-Alkylierung von Dimethyl (bzw. Diäthyl)phosphono- und Diphenylphosphinyldiazomethan mit Carbonylverbindungen (1)"            TETRAHEDRON LETTERS.,            Nr. 38, 1972, Seiten 3979-3982,            XP002136657            ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM.,            NL            ISSN: 0040-4039            Tabelle 1, Verbindungen 4e und 4f</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Mai 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A ✓	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10. November 1989 (1989-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 Zusammenfassung & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT);1980; VOL.1,; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.;Res. Lab.; Osaka; Japan ----	1,9-12
A ✓	US 4 206 156 A (TAKASHI KAMIYA) 3. Juni 1980 (1980-06-03) das ganze Dokument ----	1,9-12
A ✓	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 19, Nr. 6, Juni 1981 (1981-06), Seiten 1013-1023-1023, XP002113260 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument ----	1,9-12
A ✓	US 4 693 742 A (DENNIS R. PATTERSON) 15. September 1987 (1987-09-15) das ganze Dokument ----	1,8
A ✓	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10. November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 Zusammenfassung & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.;JAPAN) ----	1,8
P,A ✓	WO 99 52515 A (JOMAA, HASSAN) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) das ganze Dokument -----	1-12

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10274

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4206156	A	03-06-1980	GB 1580899 A	10-12-1980
			AR 226522 A	30-07-1982
			AT 367064 B	25-05-1982
			AT 550977 A	15-10-1981
			AT 367428 B	12-07-1982
			AT 564679 A	15-11-1981
			AT 367429 B	12-07-1982
			AT 564779 A	15-11-1981
			AT 367430 B	12-07-1982
			AT 564879 A	15-11-1981
			AU 2734177 A	01-02-1979
			CA 1091241 A	09-12-1980
			CH 646978 A	28-12-1984
			CH 646979 A	28-12-1984
			CH 646980 A	28-12-1984
			CH 647807 A	15-02-1985
			CH 640862 A	31-01-1984
			DE 2733658 A	09-02-1978
			DE 2760320 C	03-11-1988
			DK 337877 A,B,	28-01-1978
			ES 461084 A	01-12-1978
			ES 471822 A	16-10-1979
			ES 479210 A	16-12-1979
			ES 479211 A	16-12-1979
			FI 772280 A,B,	28-01-1978
			FR 2474505 A	31-07-1981
			GR 61140 A	23-09-1978
			HU 182023 B	28-12-1983
			IE 45536 B	22-09-1982
			IT 1109514 B	16-12-1985
			JP 1340323 C	29-09-1986
			JP 53040720 A	13-04-1978
			JP 61003799 B	04-02-1986
			MX 154942 A	08-01-1988
			NL 7708325 A	31-01-1978
			NO 772652 A,B,	30-01-1978
			OA 5725 A	31-05-1981
			PH 14401 A	25-06-1981
			PT 66854 A,B	01-08-1977
			SE 7708592 A	28-01-1978
			US 4182758 A	08-01-1980
			AU 514895 B	05-03-1981
			BE 857211 A	14-11-1977
			CA 1103179 A	16-06-1981
			DK 266681 A,B,	17-06-1981
			ES 479212 A	16-12-1979
			FI 821745 A,B,	18-05-1982
			MX 4945 E	10-01-1983
			NO 821484 A,B,	30-01-1978
			PH 13967 A	12-11-1980
US 4693742	A	15-09-1987	NONE	
JP 61106504	A	24-05-1986	NONE	
WO 9952515	A	21-10-1999	DE 19825585 A	21-10-1999
			DE 19843222 A	30-03-2000
			DE 19843223 A	30-03-2000

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

P 99/10274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9952515 A		AU 4120899 A	01-11-1999
		AU 4481699 A	01-11-1999
		W0 9952938 A	21-10-1999
		W0 0016757 A	30-03-2000
		W0 0017212 A	30-03-2000
<hr/>			

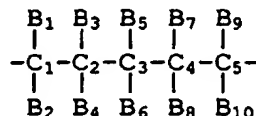
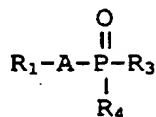
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PCT**ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07F 9/572, A61K 31/675, A61P 31/00, 33/00, A01N 57/24, C07F 9/59, 9/553, 9/6561, 9/62</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/37477</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juni 2000 (29.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10274 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1999 (22.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 59 426.7 ✓ 22. Dezember 1998 (22.12.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE). (74) Anwalt: PANTEN, Kirsten; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). <b>Veröffentlicht</b> Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: ORGANO-PHOSPHORUS COMPOUNDS AND THEIR UTILIZATION

(54) Bezeichnung: PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN UND IHRE VERWENDUNG



## (57) Abstract

The invention relates to organo-phosphorus compounds of formula (I), wherein A is selected from the group consisting of a (C<sub>1-9</sub>) alkylene radical, -C-O-C- and -C-N-C- or A corresponds to formula (II), wherein one or more carbon atoms selected from the group consisting of C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> and their substituents can also be absent and at least one of the substituents of B<sub>1</sub> to B<sub>10</sub> is a C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkyl group in which R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of five and six membered heterocycles having at least one nitrogen atom in the ring or polycyclic carbon atoms containing one of said heterocycles, wherein at least one of said nitrogen atoms belongs to a hydroxamic acid group or a hydroxamic acid ester group. The invention also relates to the utilization of the above-mentioned compounds in the therapeutic and prophylactic treatment of infections in human beings and animals caused by virus, bacteria, fungi and parasites and as fungicides, bactericides and herbicides in plants.

## (57) Zusammenfassung

Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem (C<sub>1-9</sub>)-Alkylrest, -C-O-C- und -C-N-C- besteht, oder in der A der Formel (II) entspricht, wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, mitsamt ihren Substituenten auch weggelassen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, in der R<sub>1</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 5- und 6-gliedrigen Heterocyclen mit mindestens einem Stickstoffatom im Ring oder polycyclischen Kohlenwasserstoffen, die mindestens einen dieser Heterocyclen enthalten, besteht, wobei mindestens eines dieser Stickstoffatome zu einer Hydroxamsäuregruppe oder Hydroxamsäureestergruppe gehört, und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft phosphororganische Verbindungen, ihre Salze, Ester und Amide und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die universell bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze und ein- und mehrzellige Parasiten. Ferner wurde auch eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen festgestellt.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem (C<sub>1-9</sub>)-Alkylrest, der ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, -C-O-C- und -C-N-C- besteht, wobei die Kohlenstoffatome von -C-O-C- und -C-N-C- mit einem Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Hydroxygruppen substituiert sein können, oder in der A der folgenden Formel (II) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, mit-  
 samt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent  
 von B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, wobei sowohl die C<sub>3-8</sub>-  
 Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufwei-  
 sen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sau-  
 erstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als  
 auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder  
 unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei  
 die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halo-  
 gen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten  
 B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Amino-  
 gruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten besteht oder  
 beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder C<sub>1-26</sub>-  
 Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein  
 oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-  
 und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der R<sub>1</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 5- und 6-gliedrigen Heterocyclen mit minde-  
 stens einem Stickstoffatom im Ring oder einem polycyclischen Kohlenstoff mit mindestens  
 einem dieser Heterocyclen besteht, wobei mindestens eines dieser Stickstoffatome zu einer  
 Hydroxamsäuregruppe oder Hydroxamsäureestergruppe gehört, und der Heterocyclen gesät-  
 tigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und damit auch  
 aromatisch sein kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen und mit verzweigten  
 oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein kann, wobei  
 die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel-  
 oder Dreifachbindungen ungesättigt sein können und mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-,  
 Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, wobei das Stickstoffatom der Hydroxam-  
 säuregruppe oder -säureestergruppe mit OR<sub>5</sub> substituiert ist und

R<sub>5</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  
 C<sub>1-9</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-9</sub>-alkyl, substituiertem und un-  
 substituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkynyl, substituiertem  
 und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und un-  
 substituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und



unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $OX_3$  und  $OX_4$  besteht,

wobei  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Kommen mehrere Heteroatome in dem Heterocyclus  $R_1$  vor, so können auch Sauer- oder Schwefelatome im Ring vorliegen.

Bevorzugt entsprechen die phosphororganische Verbindungen der Formel (III)



wobei  $R_3$  bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, ein Amidrest oder  $OX_3$  ist und  $X_4$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht, wobei  $X_3$  wie oben definiert ist

und besonders bevorzugt der Formel (IV)



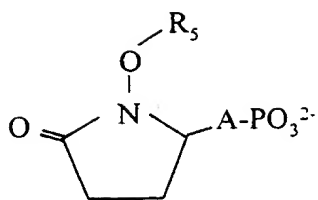
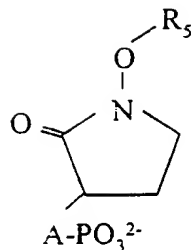
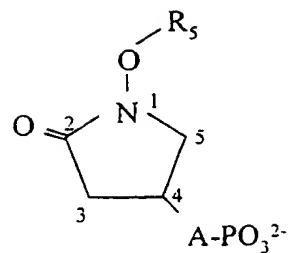
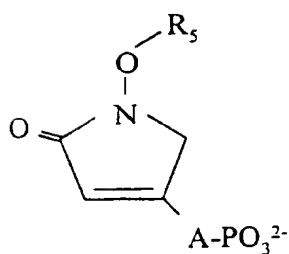
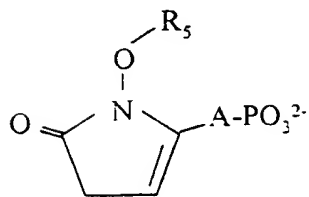
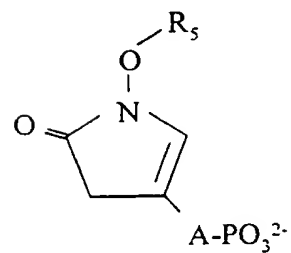
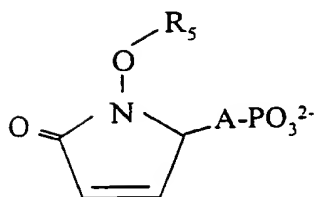
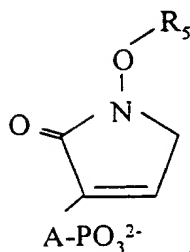
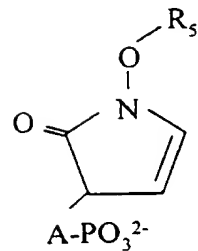
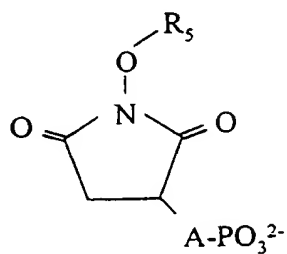
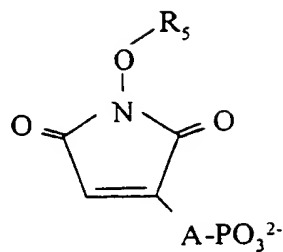
Bevorzugt sind  $X_3$  und  $X_4$  ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems. Ammonium, substituiertes Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen-diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Arginin-salz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

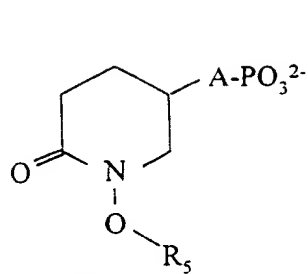
Besonders bevorzugt sind  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden und aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

Bevorzugt ist A so gewählt, daß zwischen dem Phosphoratom und dem Stickstoffatom des Heterocyclus eine dreigliedrige Verbindungskette gebildet wird. A ist zum Beispiel vorteilhaft ein Methylen, Hydroxymethylen, Ethylen, Ethenylen, Hydroxyethylen und kann insbesondere auch mit einer Oxogruppe substituiert sein.

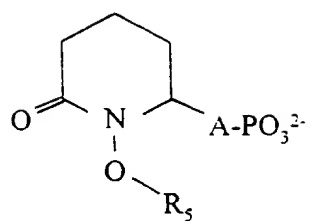
Bevorzugt verbindet auch die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) zusammen mit den Atomen des Heterocyclus das Stickstoff und das Phosphoratom über drei Atome. Ist das in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff- oder Phosphoratom angeordnete Kohlenstoffatom mit einer Oxogruppe in der Verbindungskette substituiert, so sind auch Verbindungsketten mit vier Kohlenstoffatomen bevorzugt. Liegen sowohl eine Oxogruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoffatom als auch eine weitere Oxogruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Phosphoratom in dieser Verbindungskette vor, so ist auch eine Verbindungskette mit fünf Kohlenstoffatomen bevorzugt. Ist das in  $\alpha$ -Stellung zum Phosphoratom angeordnete Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert, so sind Verbindungsketten mit vier Kohlenstoffatomen bevorzugt. In diesem Fall sind für  $R_3$  und  $R_4$  auch Methylengruppen bevorzugt.

Im folgenden werden ganz besonders bevorzugte Verbindungsgruppen aufgeführt:

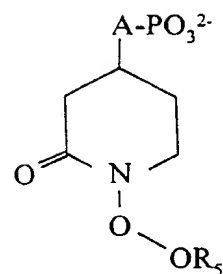
**I****II****III****IV****V****VI****VII****VIII****IX****X****XI**



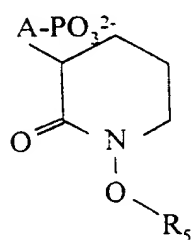
XII



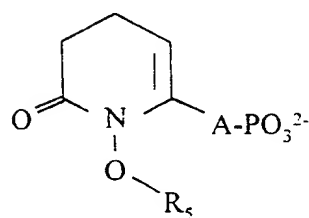
XIII



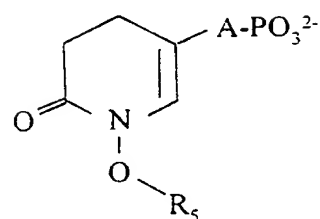
XIV



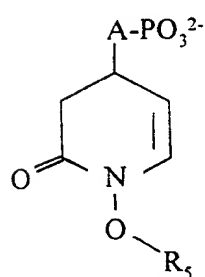
XV



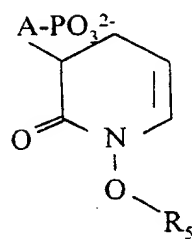
XVI



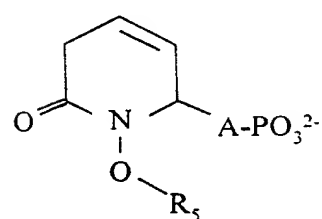
XVII



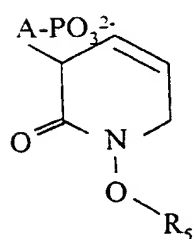
XVIII



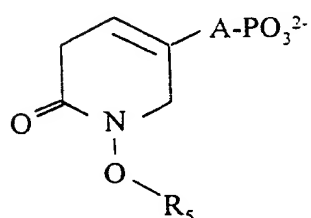
XIX



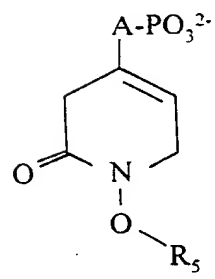
XX



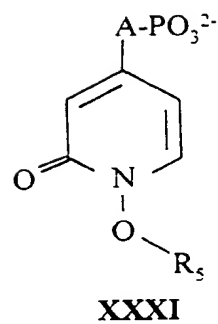
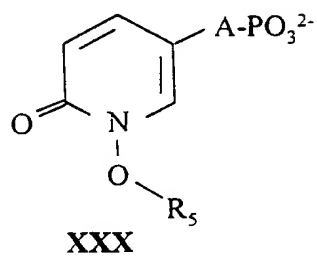
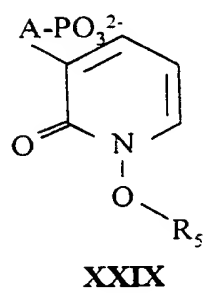
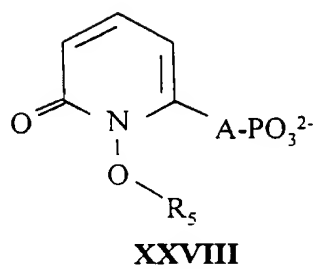
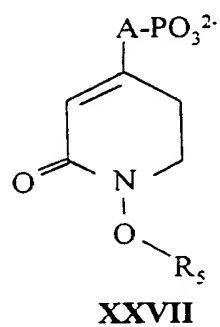
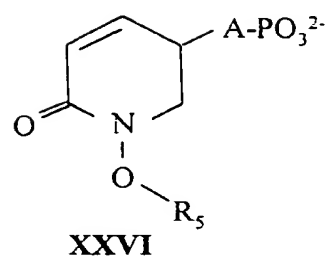
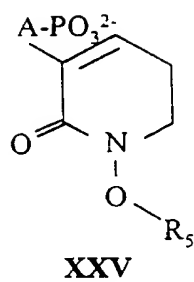
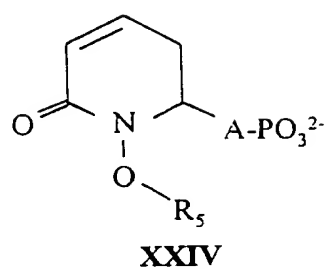
XXI

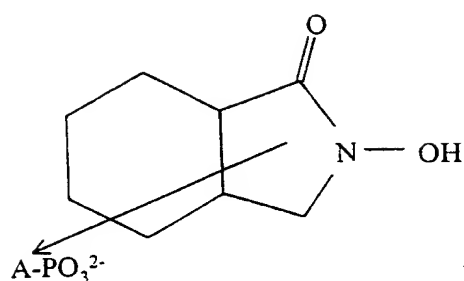


XXII

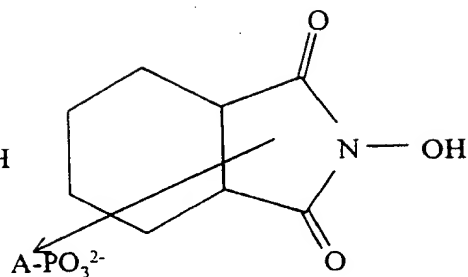


XXIII

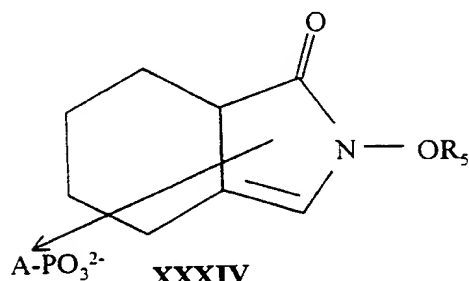




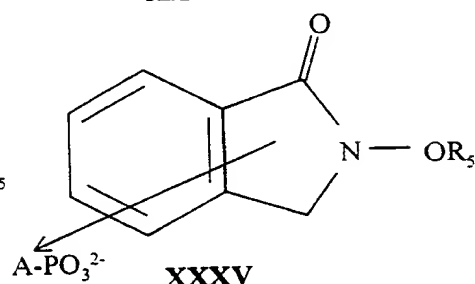
XXXII



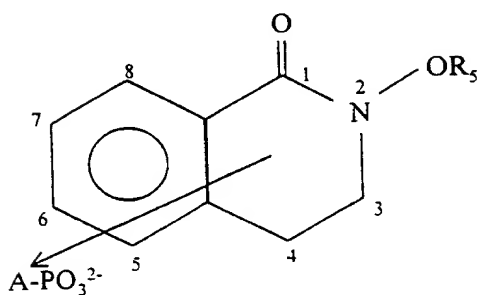
XXXIII



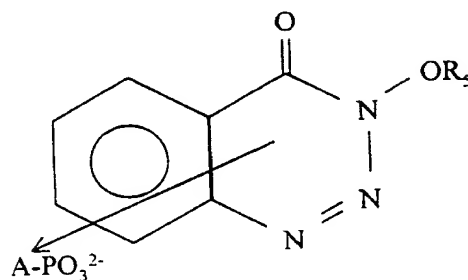
XXXIV



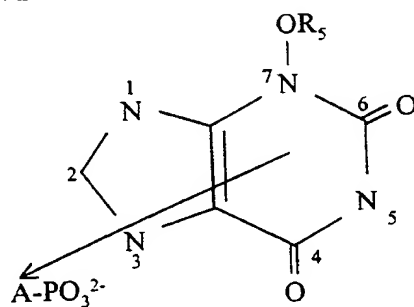
XXXV



XXXVI



XXXVII



XXXVIII

sowie die entsprechenden Posphinsäure- und Phosphinoylderivate, wobei  $R_5$  wie in Formel (I) definiert ist.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend

angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.); Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.); Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.); Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.); Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.); Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.); (N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.); Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.); Oxalo; Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen: als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.); Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.); Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.); Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.); Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.); Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.); Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.); Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.); Aralkoxy-carbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.); Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl

etc.); Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.); Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkinyll“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkinyllgruppen.



Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Vorzugsweise können die Reste X<sub>3</sub> und X<sub>4</sub> so gewählt werden, daß Ester an der Phosphino- gruppe oder Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I), (III) und (IV) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Hexadecanylester, Octadecanylester etc.); Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.); Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I), (III) und (IV) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoessäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I), (III) und (IV) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind für die therapeutische und prophylaktische Be-

handlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaphylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicida, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der

Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*. Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.

Damit eignen sich die phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der *Acne vulgaris*, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararanschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, *Campylobacter*-Enteritiden bei Mensch und Tier, *Moraxella*-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz besonders bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes bevorzugt.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der oben genannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, He-

patitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Calciviridae: Hepatitis-E-Viren, Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren, Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Coronaviridae: Coronaviren, Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus, Slow-virus-Infektionen, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewe-

gungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganischen Verbindungen nach Formel (I), (III) und (IV) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malaria-prophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektios wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (III) und (IV) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von  $X_3$  und  $X_4$  gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsv Verfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria-Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria-Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen, können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden die entsprechenden Modelle angewendet.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Meßsystemen zeigen, werden in in vivo Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c)

Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und bluti-

sotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I), (III) und (IV) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I), (III) und (IV) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9. Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html> im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam,  $\beta$ -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxylin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Ro-



xithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalanthibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphothericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Flucanazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfing, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238.605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphothericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonate.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Pu-

der, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I), (III) und (IV) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Bei Kenntnis der Verbindungsstruktur ist es dem Fachmann allgemein möglich, ein Herstellungsverfahren analog zu bekannten Verfahren zu entwickeln. Im folgenden wird beispielhaft die Herstellung einiger erfindungsgemäßer Verbindungen angegeben:

**Beispiel 1: 5-[2-(Phosphono)ethyl]-N-hydroxy-pyrrolidin-2-on (1)****N-Fluorenylmethoxycarbonyl-pyrrolidin-2-yl-methanol (1a)**

Zu einer Lösung von 182 g (1.8 mol) Pyrrolidin-2-yl-methanol in 1200 ml Dioxan und 1800 ml einer 10%igen Natriumcarbonat-Lsg. tropft man langsam unter Eiskühlung eine Lösung von 476 g (1.85 mol) Chlorameisensäure-1-(9-Fluorenylmethyl)-ester (F-MOC) in 1 l Dioxan. Man läßt 4 h bei dieser Temperatur und 8 h bei Raumtemperatur rühren, gießt auf 1.5 l Eiswasser und extrahiert mit Diethylether. Die eisgekühlte wäßrige Phase wird mit verd. HCl schwach angesäuert, bei 0 °C über Nacht stehengelassen und dann das Produkt **1a** in guter Reinheit und Ausbeute abfiltriert.

**O-(Methansulfonylmethyl)-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-pyrrolidin (1b)**

470g (1.4 mol) **1a** werden in 300 ml absolutem Pyridin aufgenommen und in der Kälte mit 400 g (3.5 mol) Methansulfochlorid versetzt. Das Gemisch wird unter Argon zunächst 16 h bei 0 °C dann weitere 3 h bei RT gerührt. Nachdem man die Mischung auf Eis gegossen hat, wird mehrmals mit Diethylether extrahiert und die organische Phase nacheinander mit eiskalter verdünnter HCl, NaHCO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Einengen erhält man **1b**, das durch Umkristallisieren aus Aceton/Petrolether gereinigt werden kann.

**2-(Iodmethyl)-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-pyrrolidin (1c)**

Zu einer Lösung von 331 g (0.8 mol) **1b** in Aceton tropft man 3 Äquivalente (359.7 g) NaI in Aceton. Nach 12stündigem Rühren bei RT wird filtriert, das Filtrat in 800 ml Wasser gegeben, das mit Natriumthiosulfat versetzt war. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Diethylether werden diese vereinigt, mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Stehenlassen bei tiefen Temperaturen ergibt zunächst ein Öl, das aus Petrolether umkristallisiert werden kann.

**2-[2-(Dimethylphosphono)ethyl]-pyrrolidin (1d)**

Zu 37.2 g (0.3 mol) Methanphosphonsäuredimethylester in 900 ml trockenem THF werden unter Argon bei -78 °C 190 ml einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (entspricht 0,30 mol) zutropft. Zur vollständigen Bildung des Carbanions wird 15 min bei gleicher Temperatur weitergerührt.

Zu dieser Lösung werden bei -78°C unter Rühren 133.9 g (0.3 mol) **1c** in 300 ml trockenem THF zutropft. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird 4 h weitergerührt. Anschließend gibt man 85.15 g (1 mol) Piperidin hinzu und läßt über Nacht rühren. Es wird filtriert, das Filtrat wird auf 2 l Wasser gegossen, man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase 4mal mit je 100 ml Dichlormethan. Nach dem Trocknen der vereinigten orga-

nischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Vakuum fraktioniert destilliert. 2-[2-(Dimethylphosphono)ethyl]-pyrrolidin (**1d**) wird als farbloses Öl in Ausbeuten von 30-40 % erhalten.

#### 5-[2-(Dimethylphosphono)ethyl]pyrrolidinon (**1e**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 3.32 g (15 mmol) **1d** in 50 ml trockenem Aceton wird eine Lösung von 60 mmol Dimethyldioxiran in 120 ml trockenem Aceton getropft. Man läßt 30 min bei 0°C rühren und zieht dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 5-[2-(Dimethylphosphono)ethyl]pyrrolidinon (**1e**) in mäßiger Ausbeute als farblose Kristalle. Dimethyldioxiran wird nach einer Vorschrift nach Org.Syntheses IX, 288 hergestellt.

#### 5-[2-(Phosphono)ethyl]-N-hydroxy-pyrrolidin-2-on (**1f**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1.19 g (5 mmol) **1e** in 50 ml trockenem Acetonitril tropft man 3.06 g (20 mmol) Trimethylbromsilan. Man läßt 3 h bei RT rühren, zieht dann das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt mit 20 ml Eiswasser auf, läßt 1 h bei Raumtemperatur rühren, ethert zweimal mit je 20 ml Ether aus, stellt mit 2 M NaOH einen pH-Wert von 4.5 ein und zieht dann am Rotavapor bei maximal 50°C das Wasser im Vakuum ab. Der feste Rückstand wird aus Methanol/Essigester kristallisiert. Man erhält 5-[2-(Phosphono)ethyl]-N-hydroxy-pyrrolidin-2-on (**1f**) in Form gelblicher Mikrokristalle in guter Ausbeute.

### Beispiel 2: 3-(Phosphonomethyl)-N-hydroxy-pyrrolidin-2-on (**2**)

#### 3-Methyl-N-(2-trimethylsilylethoxy)-pyrrolidin-2-on (**2a**)

Zu einer Lösung von 20.37 g (120 mmol) O-(2-Trimethylsilylethyl)hydroxylamin-hydrochlorid in 100 ml absolutem Ethanol wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0 °C eine Lösung von 120 mmol Natriummethanolat in 50 ml absolutem Ethanol getropft. Von ausgefallenem NaCl wird über eine Argonfritte filtriert. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck von Ethanol befreit und nach dem Belüften mit Argon mit abs. Toluol aufgenommen. Dazu gibt man bei 0°C 1 mol%  $\text{RhCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ , 5 mol% DMAP sowie tropfenweise 5.01 g (50 mmol) 2-Methylbutyrolacton. Man läßt auftauen und rührt über Nacht unter Rückfluß am Wasserabscheider. Nach dem Abkühlen zieht man flüchtige Bestandteile am Rotavapor im Vakuum bei 50°C ab, wobei ein schwach gefärbtes Öl zurück bleibt. Aufnehmen in 50 ml Ether, filtrieren durch eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Säule und Abziehen des Lösungsmittels führt in mäßiger Ausbeute zu 3-Methyl-N-(2-trimethylsilylethoxy)-pyrrolidin-2-on (**2a**) als nahezu farbloses Öl, das in guter Reinheit anfällt.

#### 3-Brommethyl-N-(2-trimethylsilylethoxy)-pyrrolidin-2-on (**2b**)

50 mmol **2a** – gelöst in 30 ml absolutiertem Tetrachlorkohlenstoff – werden mit 1.2 Äquivalenten N-Bromsuccinimid versetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Azobisisobutyronitril

(AIBN) wird stündlich in kleinen Mengen zugegeben. Nach dem Abkühlen wird von Succinimid filtriert, dieses mit  $\text{CCl}_4$  gewaschen und die vereinigten  $\text{CCl}_4$ -Phasen unter reduziertem Druck eingeeengt. Das entstandene Öl kann an  $\text{SiO}_2$  chromatographiert werden, wobei man **2b** in schlechter Ausbeute erhält.

3-(Diethylphosphonomethyl)-N-(2-trimethylsilylethoxy)-pyrrolidin-2-on (2c)

100 mmol (17.3 ml) Triethylphosphit werden mit 100 mmol **2b** versetzt und ohne Lösungsmittel für 0.5 h auf 150 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird unter reduziertem Druck eingeeengt und das gelblich braune Öl an  $\text{SiO}_2$  mit Chloroform/Methanol im Verhältnis 25:1 chromatographiert. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile erhält man in mäßiger Ausbeute **2c** als gelbes Öl.

3-(Phosphonomethyl)-N-(2-trimethylsilylethoxy)-pyrrolidin-2-on (2d)

Zu 30 mmol **2c** in 50 ml absolutiertem Acetonitril tropft man unter Eiskühlung 4 Äquivalente (120 mmol, 15.4 ml) Trimethylbromsilan, rührt 15 min bei gleicher Temperatur, dann 2 h bei RT, engt unter reduziertem Druck bis zu einem gelblichen Öl ein, nimmt in 100 ml Wasser auf und hydrolysiert 1 h bei RT (pH kleiner 1). Diese Lsg. wird zweimal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, einmal mit Wasser zurück extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen unter reduziertem Druck bei 45 °C eingeeengt. Das entstehende gelb-braune Öl wird in Wasser aufgenommen und ein pH von 4.5 bis 5.0 eingestellt. **2d** fällt nach Waschen mit Eiswasser als nahezu farbloses Natriumsalz in 50 %iger Ausbeute an.

3-(Phosphonomethyl)-N-hydroxy-pyrrolidin-2-on (2e)

5.3 mmol  $\text{BF}_3$ -Etherat werden zu einer Lösung von 2.65 mmol **2d** in absolutiertem Acetonitril gegeben und 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Lösung unter reduziertem Druck nimmt man in 40 ml Essigsäureethylester auf, wäscht mit 3%iger Kochsalz-Lsg., trocknet über  $\text{MgSO}_4$  filtriert über einen Membranfilter und zieht das Lösungsmittel unter reduziertem Druck ab. Das Rohprodukt läßt sich aus MeOH/EtOH umkristallisieren, wobei man das Produkt in reiner Form und guter Ausbeute erhält.

Beispiel 3:4-(Phosphonomethyl)-N-hydroxy-pyrrolidin-2-on (3)

4-Methyl-2[5H]-furanon (3a)

10 g 3-Methylglutarsäuremonoethylester und 31 g Bleitetraacetat gelöst in 400 ml absolutem  $\text{CCl}_4$  werden unter Argon zum Sieden erhitzt. Nach 10minütiger Belichtung mittels Wolfram-Tageslicht-Lampe gibt man innerhalb von 45 min 23.1 g Iod unter fortwährender Belichtung zu. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Filtrat mit wäßriger Natriumthiosulfat-Lsg., Soda-Lsg. und Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Man erhält gamma-Iod-Ester **3a'** als Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden

kann. 18.4 g frisch gefälltes Silberacetat und 24 g Acetanhydrid werden in 82 ml Eisessig für eine Stunde auf 120 °C erwärmt, 19.1 g des gamma-Iod-Esters **3a** hinzugefügt und 2 weitere Stunden unter Rückfluß erwärmt. Dann wird 15 h bei RT aufbewahrt, mit 300 ml Ether versetzt und filtriert. Nach dem Waschen des Filtrats mit Wasser und wäßriger Soda-Lsg. extrahiert man die wäßrige Phase nochmals mit Ether, trocknet die vereinigten organischen Extrakte über  $\text{MgSO}_4$  und engt unter reduziertem Druck ein. Nach Aufnehmen dieses Öls in 70 ml 2 N NaOH, 10 ml EtOH und 50 ml Wasser wird mit Ether mehrmals extrahiert, wobei man die Ether-Phasen quantitativ verwirft. Die mit 150 ml 6 N HCl angesäuerte wäßrige Phase wird mit Ether perforiert und nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Einengen unter reduziertem Druck destilliert (102-105 °C bei 34 Torr). Man erhält 4.4 g 4-Methyl-2[5H]-furanon (**3a**).

Die weiteren Schritte zur Darstellung von **3** folgen der unter **2** beschriebenen Synthesesequenz über die Einführung von O-(2-Trimethylsilyl-ethyl)-hydroxylamin-hydrochlorid, NBS, Triethylphosphit und die Hydrolysen von Phosphonsäureester per Trimethylbromsilan und die Freisetzung der cyclischen Hydroxamsäure per  $\text{BF}_3$ -Etherat. Zur Synthesesequenz vgl. auch: T.Sakamoto, Y.Kikugawa *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 929-931.

#### **Beispiel 4: N-Hydroxy-3-amino-4-(Phosphonomethyl)-pyrrolidin-2-on (4)**

##### **2-Phenyl-4-(2-acetoxy-1-acetoxymethyl-ethyliden)-2-oxazolin-5-on (4a)**

0.2 mol Hippursäure, 0.6 mol Acetanhydrid, 0.24 mol 1,3-Diacetoxyaceton und 0.1 mol wasserfreies Blei(II)acetat legt man in 500 ml THF vor und erhitzt unter Argon 16 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf RT filtriert man von anorganischen Salzen, engt unter reduziertem Druck ein, nimmt in 500 ml Toluol auf, leitet Schwefelwasserstoffgas ein, bis kein weiteres PbS mehr ausfällt und engt nach dem Filtrieren erneut ein. Das Produkt wird an  $\text{SiO}_2$  mit n-Hexan/Chloroform als Lösungsmittelgemisch chromatographiert, wobei **4b** in 73% Ausbeute erhalten wird.

Diacetoxyaceton wird nach einer Vorschrift von A.O.L.Fischer, H.Mildbrand *Ber.Dt.chem.Ges.* 57, 707, 1924 synthetisiert.

##### **2-Amino-3-methoxy-buttersäure (4b)**

Eine Lösung von 31.8 mol **4a** in 150 ml Dioxan wird mit 1g Pd/C versetzt und so lange unter Normaldruck hydriert, bis 10 mol Wasserstoff aufgenommen worden sind (4-6 h). Nach Filtrieren vom Katalysator wird zur Trockene eingengt, in 40 ml Wasser und 60 ml konz. HCl aufgenommen, 4 h unter Rückfluß gekocht und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die filtrierte Lösung engt man ein, nimmt in 50 ml Wasser auf und reinigt an Ionentauscher Amberlite IR 120,  $\text{H}^+$  durch Eluieren mit 300 ml wäßriger Ammoniak-Lsg. Man kocht so lange, bis kein Ammoniak mehr nachgewiesen werden kann, engt erneut unter reduziertem Druck ein und kristallisiert um.

Alpha-Amino-beta-methoxy-gamma-butyrolacton (4c)

25 mmol **4b** rührt man 15 min bei RT mit 20 ml 2.5%iger HCl. Die Lösung wird bis zur Trockene eingengt und über Nacht per Soxhlet mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erhält man das Lacton **4c** in nahezu quantitativer Ausbeute.

N,N-Dibenzylamino-beta-methoxy-gamma-butyrolacton (4d)

0.2 mol **4c**, 72 g  $K_2CO_3$  und 300 mg Tetrabutylammoniumiodid sowie 500 mg 18-Krone-6 werden in 100 ml Ethanol suspendiert und auf 40 °C erhitzt. Man tropft innerhalb von 15 min 0.65 mol Benzylbromid zu, rührt 12 h bei RT, trennt die Phasen, wäscht die wäßrige zweimal mit je 75 ml Ether, vereinigt die organischen Phasen, wäscht diese mit gesättigter NaCl-Lsg. und trocknet über  $MgSO_4$ . Nach dem Einengen unter reduziertem Druck chromatographiert man an einer kurzen Kieselgel-Säule.

N,N-Dibenzylamino-beta-(brommethyl)-butyrolacton (4e)

2.23 g (6.18 mmol)  $CBr_4$  wird zu einer Mischung aus 4.12 mmol **4d**, 6.18 mmol  $PPh_3$  und 20 ml abs. Acetonitril gegeben. Man rührt 20 h bei RT, entfernt das Lösungsmittel unter reduziertem Druck und chromatographiert an Silicagel mit Essigester/n-Hexan als Lösungsmittel. **4e** entsteht in schwankender Ausbeute als gelbliches Öl.

N,N-Dibenzylamino-beta-(dimethylphosphonomethyl)-butyrolacton (4f)

40 mmol **4e** wird mit einem Äquivalent Trimethylphosphit in Toluol 0.5 bis 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter reduziertem Druck eingengt und das zurückbleibende Öl an  $SiO_2$  mit Chloroform/Methanol als Laufmittel chromatographiert. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile erhält man **4f** in mäßiger Ausbeute.

N,N-Dibenzylamino-beta-(dimethylphosphonomethyl)-butyrolactam (4g)

Zu einer Lösung von 120 mmol O-Benzylhydroxylamin Hydrochlorid in 100 ml absolutem Ethanol wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0 °C eine Lösung von 100 ml Natriumethanolat in 50 ml absolutem Ethanol getropft. Von ausgefallenem NaCl wird über eine Argonfritte filtriert. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck von Ethanol befreit und nach dem Belüften mit Argon mit abs. Toluol aufgenommen. Dazu gibt man bei 0°C 1 mol%  $RhCl_3 \cdot 3 H_2O$ , 5 mol% DMAP sowie tropfenweise 50 mmol **4f**. Man läßt auftauen und rührt über Nacht unter Rückfluß am Wasserabscheider. Nach dem Abkühlen zieht man flüchtige Bestandteile am Rotavapor im Vakuum bei 50°C ab, wobei ein Öl zurück bleibt. Aufnehmen in 40 ml Essigester, filtrieren durch eine kurze  $SiO_2$ -Säule und Abziehen des Lösungsmittels führt in mäßiger Ausbeute zu **4g** als gelbes Öl, das in guter Reinheit anfällt.

**N-Hydroxy-3-amino-4-(dimethylphosphonomethyl)-pyrrolidin-2-on (4h)**

30 mmol **4g** in 60 ml Methanol und 10 ml Ameisensäure werden mit 5 mol% Pd/C (10-20%) unter Normaldruck bei RT 13 h hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator engt man unter reduziertem Druck ein und setzt ohne Reinigung weiter um.

**N-Hydroxy-3-amino-4-(Phosphonomethyl)-pyrrolidin-2-on (4i)**

Zu 10 mmol **4h** in 20 ml absolutiertem Acetonitril tropft man unter Eiskühlung 35 mmol Trimethylbromsilan, rührt 15 min bei gleicher Temperatur, dann 2 h bei RT, engt unter reduziertem Druck bis zu einem gelblichen Öl ein, nimmt in 100 ml Wasser auf und hydrolysiert 1 h bei RT. Diese Lsg. wird zweimal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, einmal mit Wasser zurück extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen unter reduziertem Druck bei 45 °C eingengt. Das entstehende dunkle Öl wird in Wasser aufgenommen und ein pH von 6.0 eingestellt. Ausfallendes **4i** wird filtriert und mit Eiswasser gewaschen. Man erhält **4i** als Natriumsalz in Form beiger Kristalle in einer Ausbeute von 35-40 %.

**Beispiel 5: N,2-Dihydroxy-5-(2-phosphonoethyl)-pyrrol (5)****N-Benzoyloxy-5-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyrrolidin-2-on (5a)**

20 mmol 5-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyrrolidinon (**1e**) werden mit 1.2 Äquivalenten Benzylbromid, 10 mg Tetrabutylammoniumiodid und 1.3 Äquivalenten Triethylamin in 30 ml THF über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann in Eiswasser gegeben, mehrmals mit kleinen Mengen Ether extrahiert, die Diethylether-Phase mit kalter verd. HCl und mit gesättigter Kochsalz-Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 25:1 chromatographiert. Es entsteht in guter Ausbeute **5a**.

**N-Benzoyloxy-3-phenylseleno-5-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyrrolidin-2-on (5b)**

Zu 2.4 mmol Diisopropylamid in 3 ml THF (LDA, hergestellt aus 0.35 ml Diisopropylamin und 1.6 ml 1.65 M n-BuLi in Hexan unter Argon bei -78 °C) gibt man bei -78 °C 2.0 mmol **5a**, das man in 1 ml absolutem THF löst und rührt 20 min bei gleicher Temperatur. Zum Enolat von **5a** gibt man bei -78 °C 2.4 mmol Diphenyldiselenid, gelöst in 1 ml THF und 1.2 mmol HMPT. Die Reaktionsmischung wird 40 min bei -78 °C und 1.5 h bei -40 °C gerührt. Quenchen mit 0.1 N HCl mit nachfolgendem mehrmaligem Ausetthern ergibt nach Chromatographie an Kieselgel ein gelbliches charakteristisch riechendes Öl **5b**.

**N-Benzoyloxy-2-hydroxy-4-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyrrol (5c)**

0.2 mmol Phenylselenoverbindung **5b** - gelöst in 1 ml absolutem THF - versetzt man mit 30 µl Eisessig, tropft unter Eiskühlung 140 µl Perhydrol (30%ige Wasserstoffperoxid-Lsg.) zu und rührt 30 min bei gleicher Temperatur. Die Lösung gibt man in kalte gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lsg., extrahiert mit Ether, trocknet über  $\text{MgSO}_4$ , engt unter redu-



ziertem Druck ein und chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel. 5c entsteht in guter Ausbeute als gelbliches Öl.

N,2-Dihydroxy-4-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyrrol (5d)

0.15 mmol 5c gibt man in 50 ml absolutes EtOH, fügt eine Spatelspitze 10%iges Pd auf Aktivkohle hinzu und hydriert an einer Normaldruckhydrieranlage bei RT 1 h unter kräftigem Rühren. Nach dem Filtrieren vom Katalysator wird eingeeengt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

N,2-Dihydroxy-5-(2-phosphonoethyl)-pyrrol (5e)

Zu 15 mmol 5d in 50 ml absolutiertem Acetonitril tropft man unter Eiskühlung 4 Äquivalente (60 mmol, 8 ml) Trimethylbromsilan, rührt 15 min bei gleicher Temperatur, dann 2 h bei RT, engt unter reduziertem Druck bis zu einem gelblichen Öl ein, nimmt in 80 ml Wasser auf und hydrolysiert 1 h bei RT (pH < 1). Diese Lsg. wird zweimal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, einmal mit Wasser zurück extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen unter reduziertem Druck bei max. 45 °C eingeeengt. Das entstehende Öl wird in Wasser aufgenommen und mit NaHCO<sub>3</sub> ein pH von 4.5 bis 5.0 eingestellt. 5e wird abgesaugt und fällt nach Waschen mit Eiswasser als nahezu farbloses Natriumsalz 5e in einer Ausbeute von 40 % an.

Beispiel 6: N-Hydroxy-3-[2-(phosphono)ethyl]-1H-pyridon (6)

2-Brom-3-(brommethyl)pyridin (6a)

10 g (58.1 mmol) 2-Brom-3-methylpyridin und 11.4 g (64 mmol) werden in 250 ml CCl<sub>4</sub> 24 h unter Rückfluß erhitzt. Von Succinimid wird filtriert und die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Einengen unter reduziertem Druck wird 6a durch fraktionierte Destillation als farblose Flüssigkeit erhalten (Sdp.: 90 °C, 1 Torr).

2-Brom-3-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyridin (6b)

Zu 100 ml absolutem THF tropft man bei -20 °C 0.21 mol MeLi in Ether, gibt 0.1 mol Trimethylphosphit, gelöst in 50 ml THF so innerhalb von 15 min zu, daß die Innentemperatur langsam 0 °C erreicht. Dann tropft man bei einer Temperatur von -78 °C 0.107 mol 6a in 20 ml THF zu, rührt weitere 30 min bei gleicher Temperatur, läßt auftauen und quencht bei 0 °C durch tropfenweise Zugabe von 80 ml 3 M HCl. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> eingeeengt. Das gelbe Rohprodukt kann an einer kurzen Säule an SiO<sub>2</sub> gereinigt werden.

2-Brom-3-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyridin-N-oxid (6c)

100 mmol 6b in 60 ml Eisessig werden mit 2 Äquivalenten einer 40%igen Peressigsäure-Lsg.

versetzt, wobei eine Temperatur von 50 °C nicht überschritten werden sollte. Nach 5stündigem Erwärmen auf 50 °C und 12stündigem Erwärmen auf 70 °C wird die Lösung unter reduziertem Druck auf die Hälfte eingengt, auf Eis gegeben und mit 40%iger wäßriger KOH stark alkalisch gemacht. Dreimalige Extraktion mit Chloroform ergibt nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und dem Einengen unter reduziertem Druck ein Öl von N-Oxid 6c, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

#### N-Hydroxy-3-[2-(dimethylphosphono)ethyl]-1H-pyridon (6d)

In absolutem MeOH erwärmt man im Glasautoklaven 6c zusammen mit gemörsertem Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat sowie Tris(3,6-dioxaheptyl)amin 3 h auf 120 °C. Nach dem Abkühlen gibt man die Reaktionsmischung auf Wasser, stellt einen pH-Wert von 6 ein, engt im Vakuum ein und erhält nach Zugabe von Ethanol ein Rohprodukt, das sich aus Ethanol/Toluol in mäßiger Ausbeute umkristallisieren läßt.

#### N-Hydroxy-3-[2-(phosphono)ethyl]-1H-pyridon (6e)

Zu 10 mmol 6d in 30 ml absolutem Acetonitril tropft man unter Eiskühlung 40 mmol Trimethylbromsilan, rührt 15 min bei gleicher Temperatur, dann 2 h bei RT, engt unter reduziertem Druck bis zu einem Öl ein, nimmt in 20 ml Wasser auf und hydrolysiert 1 h bei RT (pH sauer). Diese Lsg. wird zweimal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, einmal mit Wasser zurück extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen unter reduziertem Druck bei 45 °C eingengt. Das entstehende braune Öl wird in Wasser aufgenommen zweimal mit Aktivkohle gerührt, davon filtriert und ein pH von 5 eingestellt. 6e fällt dabei aus, wird filtriert, mit Eiswasser gewaschen und kann aus MeOH/EtOH umkristallisiert werden.

#### Beispiel 7: N-Hydroxy-6-[2-(phosphono)ethyl]-1H-pyridon (7)

##### 2-Brom-6-brommethylpyridin (7a)

10.1 g (58.7 mmol) 2-Brom-6-Methylpyridin, 11.1 g (62.4 mmol) N-Bromsuccinimid (NBS) sowie 0.1 g (0.6 mmol) AIBN werden in 150 ml Toluol 6 h unter Argon auf 110 °C erwärmt, wobei mit einer Wolfram-Tageslichtlampe (150 W, > 320 nm) gleichzeitig belichtet wird. Nach dem Abkühlen filtriert man Succinimid ab und engt die Lösung unter reduziertem Druck ein. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan ergibt zunächst 2-Brom-6-dibrommethylpyridin, später läßt sich 7a in einer Ausbeute von bis zu 45 % eluieren (Smp.: 138 °C).

##### 2-Brom-6-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyridin (7b)

Zu 100 ml absolutem THF tropft man bei -20 °C 0.21 mol MeLi in Ether, gibt 0.1 mol Trimethylphosphit, gelöst in 50 ml THF so innerhalb von 15 min zu, daß die Innentemperatur langsam 0 °C erreicht. Dann tropft man bei einer Temperatur von -78 °C 0.107 mol 7a in 15

ml THF zu, rührt weitere 30 min bei gleicher Temperatur, läßt auftauen und quencht bei 0 °C durch tropfenweise Zugabe von 80 ml 3 M HCl. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige mehrmals mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> eingengt. Das gelbe Rohprodukt kann an SiO<sub>2</sub> chromatographisch gereinigt werden, wobei **7b** in einer Ausbeute von 47 % entsteht.

#### 2-Brom-6-[2-(dimethylphosphono)ethyl]pyridin-N-oxid (7c)

50 mmol **7b** in 50 ml Eisessig werden mit 2 Äquivalenten einer 40%igen Peressigsäure-Lsg. versetzt, wobei sich die Temperatur zw. 25 und 45 °C bewegt. Nach 5stündigem Erwärmen auf 50 °C und 12stündigem Erwärmen auf 70 °C wird die Lösung auf Eis gegeben und mit 40%iger wäßriger KOH stark alkalisch gemacht. Dreimalige Extraktion mit Chloroform ergibt nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Einengen unter reduziertem Druck ein Öl von N-Oxid **7c**, das aus Ether/Ethanol umkristallisiert werden kann.

#### N-Hydroxy-6-[2-(dimethylphosphono)ethyl]-1H-pyridon (7d)

In absolutem MeOH erwärmt man **7c** im Glasautoklaven zusammen mit gemörsertem Kaliumhydroxyd, Kaliumcarbonat sowie Tris(3,6-dioxaheptyl)amin 2.5 h auf 100 °C. Nach dem Abkühlen gibt man die Reaktionsmischung in Wasser, stellt einen pH-Wert von 6 ein, engt im Vakuum ein und erhält nach Zugabe von Ethanol ein Rohprodukt, das sich analog zu **6d** in mäßiger Ausbeute umkristallisieren läßt.

#### N-Hydroxy-6-[2-(phosphono)ethyl]-1H-pyridon (7e)

Zu 10 mmol **7d** in 25 ml absolutem Acetonitril tropft man unter Eiskühlung 40 mmol Trimethylbromsilan, rührt 10 min bei gleicher Temperatur, dann 2 h bei RT, engt unter reduziertem Druck bei 45 °C bis zu einem Öl ein, nimmt in 20 ml Wasser auf und hydrolysiert 1 h bei RT. Diese Lsg. wird zweimal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, einmal mit Wasser zurück extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen unter reduziertem Druck bei 45 °C eingengt. Das entstehende dunkel gefärbte Öl wird in Wasser aufgenommen und ein pH von 4.8 eingestellt. **7e** fällt dabei als Natriumsalz aus. Nach Filtration und Waschen mit Eiswasser erhält man **7e** als Rohprodukt, das aus MeOH/Toluol umkristallisiert werden kann.

#### Beispiel 8: N-Hydroxy-5-[2-phosphono-2-hydroxy)ethyl]pyrrolidin-2-on (8)

##### N-Benzyl-2-(1,3-dithioylmethyl)-pyrrolidin (8a)

100 mmol (12,0 g) 1,3-Dithian werden unter Schutzgas abgewogen, 250 ml absolutes THF dazu gegeben und bei -40 °C ein 5%iger Überschuß von n-BuLi in Hexan innerhalb von 3-5 min hinzugegotropft. Man läßt 2 h bei -25 bis -15 °C rühren, kühlt auf -60 bis -78 °C und gibt 100 mmol 2-Iodmethyl-N-benzyloxy-pyrrolidin langsam unter Schutzgas hinzu. Nach 5-6stündigem Rühren bei -20 bis -10 °C läßt man auf 0 °C erwärmen und stellt die Reaktions-

mischung drei Tage in den Kühlschrank. Nach dem Einengen auf ca. 20 ml gibt man diese auf das dreifache Volumen an Wasser, extrahiert drei- bis fünfmal mit Chloroform, vereinigt die organischen Phasen, wäscht nacheinander mit Wasser, 6%iger KOH sowie erneut mit Wasser und trocknet die Chloroform-Phase über  $K_2CO_3$ . Der nach dem Einengen unter reduziertem Druck erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

N-Benzyl-2-(formylmethyl)-pyrrolidin (8b)

Zu einer Lösung von 9 mmol **8a** in 30 ml THF und 6 ml Wasser gibt man bei RT 1.1 g  $CaCO_3$  und 2.5 ml  $Hg(ClO_4)_2$  einer 4 M wässrigen Lsg., rührt weitere 5 bis 10 min, gibt 150 ml Ether hinzu und filtriert von anorganischen Salzen. Nach Einengen der Lösung unter reduziertem Druck bleibt ein farbiges Rohprodukt zurück, das per Flashchromatographie gereinigt wird.

N-Benzyl-2-[2-(diethylphosphono)-2-hydroxy]pyrrolidin (8c)

20 g (145 mmol) Diethylphosphonat und 140 mmol **8b** werden 8 h unter Argon auf 80 bis 85 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen engt man unter reduziertem Druck ein und reinigt das Produkt **8c** chromatographisch an Kieselgel.

N-Benzyl-2-[2-(diethylphosphono)-2-acetoxy]pyrrolidin (8d)

Eine Mischung aus 50 mmol von 1-Hydroxyphosphonsäureester **8c**, 75 mmol Triethylamin, 75 mmol Acetanhydrid und 4 mmol Dimethylaminopyridin (DMAP) wird 14 h bei RT stehen gelassen und nach Zugabe von 100 ml Ether und 2 N HCl wäscht man die etherische Phase mit gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lsg., trocknet über  $MgSO_4$ , engt ein und reinigt an einer kurzen Alox-Säule.

2-[2-(diethylphosphono)-2-acetoxy]pyrrolidin (8e)

Eine Lösung von 40 mmol **8d** in 30 ml Eisessig wird nach Zugabe von 400 mg  $PtO_2$  6 h unter Normaldruck bei 70 °C hydriert. Nach Filtration von Katalysator wird in stark alkalischem Medium mehrmals ausgeethert, die vereinigten Etherextrakte über  $MgSO_4$  getrocknet, eingengt und das in guter Ausbeute entstehende Produkt **8e** direkt weiter umgesetzt.

N-Hydroxy-5-[(2-diethylphosphono-2-acetoxy)-ethyl]pyrrolidin-2-on (8f)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 20 mmol **8e** in 50 ml trockenem Aceton wird eine Lösung von 70 mmol Dimethyldioxiran in 110 ml trockenem Aceton getropft. Man läßt 30 min bei 0 °C rühren und zieht dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält ein gelbes Öl, das an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch Chloroform/Methanol gereinigt werden kann.

N-Hydroxy-5-[(2-diethylphosphono-2-hydroxy)-ethyl]pyrrolidin-2-on (8g)

Das gelbe Öl **8f** wird mit 5 M wässriger KOH in MeOH bei RT über Nacht gerührt, dann neutralisiert, von MeOH unter reduziertem Druck befreit und ausgeethert. Die vereinigten organi-

schen Phasen trocknete man über  $\text{MgSO}_4$  und engte bis zur Trockene ein. Entstandenes **8g** wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen verwendet.

N-Hydroxy-5-[(2-phosphono-2-hydroxy)-ethyl]pyrrolidin-2-on (**8h**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 20 mmol **8g** in 50 ml trockenem Acetonitril tropft man 80 mmol Trimethylbromsilan. Man läßt 3 h bei RT rühren, zieht dann das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt mit 60 ml Eiswasser auf, läßt 1 h bei Raumtemperatur rühren, extrahiert dreimal mit je 60 ml Ether aus, stellt mit 2 M NaOH einen pH-Wert von 5.5 bis 6.0 ein und zieht dann am Rotavapor bei maximal 45 °C das Wasser unter reduziertem Druck ab. Der feste Rückstand wird aus Methanol/Essigester kristallisiert. Man erhält N-Hydroxy-5-[(2-phosphono-2-hydroxy)-ethyl]pyrrolidin-2-on (**8h**) in Form gelblich-weißer Mikrokristalle in guter Ausbeute.

Beispiel 9: 3-(Methylphosphono)-N-hydroxy-succinimid (**9**)

3-(Brommethyl-Bernsteinsäureanhydrid (**9a**))

Analog zur Darstellung von 3-Brommethyl-N-(2-trimethylsilylethoxy)-pyrrolidin-2-on (**2b**) setzt man

50 mmol 2-Methylbernsteinsäureanhydrid – gelöst in 30 ml absolutiertem Tetrachlorkohlenstoff – mit 1.2 Äquivalenten N-Bromsuccinimid um, indem man 12 h unter Rückfluß erhitzt. Azobisisobutyronitril (AIBN) wird stündlich in kleinen Mengen zugegeben. Nach dem Abkühlen wird von Succinimid filtriert, dieses mit  $\text{CCl}_4$  gewaschen und die vereinigten  $\text{CCl}_4$ -Phasen unter reduziertem Druck eingengt. Das entstandene Öl kann an  $\text{SiO}_2$  chromatographiert werden, wobei man **9a** in geringer Ausbeute erhält.

3-[2-(Dimethylphosphono)ethyl]-bernsteinsäureanhydrid (**9b**)

40 mmol **9a** wird mit einem Äquivalent Trimethylphosphit in Toluol 0.5 bis 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter reduziertem Druck eingengt und das gelbliche Öl an  $\text{SiO}_2$  chromatographiert. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile erhält man **9b** in geringer Ausbeute.

3-[2-(Dimethylphosphono)methyl]-N-benzyloxy-succinimid (**9c**)

1.0 g Benzyloxyamin wird mit 1.0 Äquivalenten **9b** im Glasautoklaven für 30 min auf 180 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen engt man das Öl unter reduziertem Druck ein, wobei man eine geringe Rohprodukt-Ausbeute beobachtet und setzt **9c** ohne Aufreinigung weiter um.

3-[2-(Dimethylphosphono)methyl]-N-hydroxy-succinimid (**9d**)

9.28 mmol der Benzyloxyverbindung **9c** gelöst in 60 ml Ethanol werden mit 700 mg Pd/C versetzt und für 4 h einer Normaldruckhydrierung bei RT unterzogen. Nachdem kein Wasser-

stoff mehr aufgenommen wird, filtriert man vom Katalysator ab, engt unter reduziertem Druck ein und kristallisiert aus Essigester/Hexan um, wobei man **9d** in guter Ausbeute erhält.

#### 3-[2-Phosphonomethyl]-N-hydroxy-succinimid (**9e**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 30 mmol **9d** in 70 ml trockenem Acetonitril tropft man 110 mmol Trimethylbromsilan. Man läßt 3 h bei RT rühren, zieht dann das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt mit 80 ml Eiswasser auf, läßt 1 h bei Raumtemperatur rühren, extrahiert dreimal mit je 50 ml Ether, stellt mit NaHCO<sub>3</sub> einen pH-Wert von 5.5 bis 6.0 ein und zieht dann am Rotavapor bei maximal 45 °C das Wasser unter reduziertem Druck ab. Der feste Rückstand wird aus Methanol/Acton kristallisiert. Man erhält **9e** in Form beiger Nadeln in guter Ausbeute.

#### Beispiel 10: 1-N-(2-Phosphonoethyl)-3-hydroxy-7-methyl-xanthin (**10**)

##### 1-N-(2-Dimethylphosphono-ethyl)-7-methylxanthin (**10a**)

50 g 7-Methylxanthin (2,6-Dihydroxy-7-methylpurin) werden in 1 l siedendem Ethanol gelöst und 38 g 50%ige Kalilauge dazu gegeben. Nach dem Kühlen auf 15 bis 20 °C fällt das Kaliumsalz von 7-Methylxanthin aus, welches abfiltriert und mit siedendem Aceton sowie siedendem absolutem Ethanol ausgekocht wird.

Eine Lösung von 20 mmol 2-Bromethylphosphonsäuredimethylester und 2 mmol Hexadecyltributyl-phosphoniumbromid in 10 ml Toluol, versetzt man mit 25 mmol des Kaliumsalzes von 7-Methylxanthin und erhitzt 2 h auf 100 °C. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung filtriert man von Ungelöstem ab und chromatographiert die eingengte organische Phase an Kieselgel mit Ether/Chloroform als Laufmittel. Auf diese Weise erhält man sowohl das gewünschte 1-N-(2-Dimethylphosphono-ethyl)-7-methylxanthin (**10a**) als auch in geringerer Ausbeute 3-N-(2-Dimethylphosphono-ethyl)-7-methylxanthin (**10a'**).

##### 1-N-(2-Dimethylphosphono-ethyl)-3-hydroxy-7-methyl-xanthin (**10b**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 25 mmol **10a** in 50 ml trockenem Aceton wird eine Lösung von 60 mmol Dimethyldioxiran in 120 ml trockenem Aceton getropft. Man läßt 30 min bei 0 °C rühren und zieht dann das Lösungsmittel unter reduziertem Druck ab. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei man in schlechter Ausbeute 1-N-(2-Dimethylphosphono-ethyl)-3-hydroxy-7-methyl-xanthin (**10b**) erhält.

Analog dazu kann 3-N-(2-Dimethylphosphonoethyl)-7-methylxanthin (**10a'**) zu 3-N-(2-Dimethylphosphono-ethyl)-1-hydroxy-7-methylxanthin (**10b'**) umgesetzt werden.

##### 1-N-(2-Phosphono-ethyl)-3-hydroxy-7-methyl-xanthin (**10c**)

Zu 25 mmol **10b** in 50 ml absolutiertem Acetonitril tropft man unter Eiskühlung 4 Äquivalente (100 mmol) Trimethylbromsilan, rührt 15 min bei gleicher Temperatur, dann 2 h bei RT, engt unter reduziertem Druck bis zu einem Öl ein, nimmt in 100 ml Wasser auf und hydrolysiert 1 h bei RT. Diese Lsg. wird zum Entfernen von Hexamethyldisiloxan zweimal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, einmal mit Wasser zurück extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen unter reduziertem Druck bei 45 °C eingeengt. Das entstehende beige Öl wird in Wasser aufgenommen und ein pH von 6.5 - bis 7.0 eingestellt. **10c** fällt nach Waschen mit Eiswasser als nahezu farbloses Natriumsalz in 55 %iger Ausbeute an.

Analog dazu wird 3-N-(2-Dimethylphosphono-ethyl)-1-hydroxy-7-methyl-xanthin (**10b'**) mit Trimethylbromsilan zu 3-N-(2-Phosphono-ethyl)-1-hydroxy-7-methyl-xanthin (**10c'**) umgesetzt.

### **Beispiel 11: N-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-3-[2-phosphonoethyl]-isochinolin (11)**

#### **3-Phenyl-2-aminopropanol (11a)**

In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Metallkühler werden 3.0 mol  $\text{LiAlH}_4$  in 900 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise 1.5 mol Phenylalanin zugegeben. Danach erhitzt man 6 h unter Rückfluß, läßt abkühlen und hydrolysiert mit zerstoßenem Eis. Es wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Filtrat wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Anschließend wird im Vakuum destilliert. Man erhält 3-Phenyl-2-aminopropanol **11a** in einer Ausbeute von 76 %.

#### **1-Phenyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-aminopropan (11b)**

Zu 1.4 mol 3-Phenyl-2-aminopropanol **1** werden 2.5 mol Dihydropyran und 5.3 g p-Toluolsulfonsäure gegeben und anschließend 20 h bei RT gerührt. Danach wird das überschüssige Dihydropyran im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 700 ml Ethylacetat aufgenommen und mit je 300 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält in 63 %iger Ausbeute 1-Phenyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-aminopropan (**11b**).

#### **1-Phenyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-isocyanopropan (11c)**

Zu einer Lösung von 3.52 mol Phosgen in 1.5 l Toluol werden bei RT 0.88 mol 1-Phenyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-aminopropan **11b** hinzugetropft und danach 3 h bei 80°C gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält in einer Ausbeute von 83 % das gewünschte Produkt 1-Phenyl-3-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-isocyanopropan **11c**. Dieses wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-hydroxymethyl-isochinolin (11d)

Eine Lösung von 0.72 mol 1-Phenyl-3-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-2-isocyanopropan **11c** in 80 ml wasserfreiem Aceton wird langsam zu 100 ml eisgekühlter Phosphorsäure hinzuge tropft und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird Eiswasser zugesetzt, 0.5 h gerührt und dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung, wieder mit Wasser und mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird aus Hexan/Benzol umkristallisiert. Man erhält 28 % 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-hydroxymethyl-isochinolin (**11d**).

1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-brommethyl-isochinolin (11e)

Eine Lösung von 180 mmol  $\text{PPh}_3$  in 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird zu einer Lösung von 150 mmol 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-hydroxymethyl-isochinolin **11c** und 210 mmol  $\text{CBr}_4$  in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben und 20 h bei RT gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrfach aus Benzol umkristallisiert. Man erhält das Produkt 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-brommethyl-isochinolin **11e** in einer Ausbeute von 31 %.

1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-(2-diethylphosphonoethyl)-isochinolin (11f)

Zu einer Lösung von 75 mmol Dimethylmethylphosphonat in 120 ml absolutem THF unter Argon werden bei  $-78^\circ\text{C}$  66.2 mmol einer Lösung von n-Butyllithium (1.15 M) in Hexan getropft und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden bei  $-78^\circ\text{C}$  46.5 mmol 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-brommethyl-isochinolin **11e** in 50 ml absolutem THF getropft, noch 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und dann über Nacht auf RT kommen lassen. Nun werden 100 ml Wasser zugegeben, die wäßrige Phase abgetrennt und 3 mal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 5 : 1) gereinigt. Man erhält 24 % des gewünschten Produktes 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-(2-diethylphosphonoethyl)-isochinolin **11f**.

N-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-3-(2-diethylphosphonoethyl)-isochinolin (11g)

5.36 mmol 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-3-(2-diethylphosphonoethyl)-isochinolin **6** werden in 30 ml absolutem Aceton gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wird eine Lösung von 17.15 mmol Dimethyldioxiran hinzuge tropft und 30 Min. bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 4 : 1). Man erhält 33 % des Produktes

N-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-3-(2-diethylphosphonoethyl)-isochinolin **11g**.

N-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-3-(2-phosphonoethyl)-isochinolin (11h)

In 15 ml absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden unter Argon 1.77 mmol N-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-



1-oxo-3-(2-diethylphosphonoethyl)-isochinolin 11g gelöst und auf 0°C gekühlt. Jetzt werden aus einer Spritze 10 mmol Trimethylbromsilan zugetropft, noch 1 h bei 0°C und dann über Nacht bei RT gerührt. Nun wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 15 ml CHCl<sub>3</sub> zugesetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird noch 2 mal mit je 10 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel, H<sub>2</sub>O/Methanol 1 : 1). Man erhält das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 54 %.

### **Beispiel 12:**

Es wurde die Antimalaria-Wirksamkeit für die in Tabelle I angegebenen Substanzen an in-vitro-Kulturen des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum* bestimmt. Die Angaben in römischen Ziffern beziehen sich auf die auf den Seiten bis angegebenen besonders bevorzugten Verbindungen. Die Vertiefungen einer 96-well- Mikrotiterplatte wurden mit je 200 µl einer asynchronen *Plasmodium falciparum*-Kultur bei 0,4 % Parasitämie und 2 % Hämatokrit beschickt. Dann wurde eine serielle Verdünnungsreihe der Verbindungen in Dreierschritten zwischen Konzentrationen von 100 bis 1 µmol l<sup>-1</sup> hergestellt. Die Platten werden bei 37°C, 3 % CO<sub>2</sub> und 5 % O<sub>2</sub> über einen Zeitraum von 48 Stunden inkubiert. Dann wurden zu jedem well 30 µl Medium supplementiert mit 27 µCi ml<sup>-1</sup> [<sup>3</sup>H]-Hypoxanthin zugefügt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Parasiten durch Filtration auf Glasfaserfilter geerntet und die incorporierte Radioaktivität gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumcorporation bezogen auf einen Vergleich ohne Substanz ausgedrückt. Die Ergebnisse sind für die drei verschiedenen Konzentrationen in Tabelle I angegeben.

Tabelle 1

Substanz	R <sub>5</sub>	A	eingesetzte Form	100 µM Inhibition (%)	10 µM Inhibition (%)	1 µM Inhibition (%)
I	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	98	98	98
III	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	96	98	63
II	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	98	87	59
I	H	CH <sub>2</sub> CHOH	Na-Salz	98	97	78
X	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	89	80	0
X	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	98	97	98
III	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz Pyrrolring ist in 3-Stellung mit NH <sub>2</sub> substituiert	98	98	82
VII	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	98	98	98
XXXI	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	97	73	53
XXVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	98	97	82
XXXVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N-substituiert in 5-Stellung	Na-Salz	92	78	30
XXXVI	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> in 3-Stellung	Na-Salz	95	80	37

**Beispiel 13**

Es wurde die antibakterielle Wirkung für die in Tabelle II angegebenen Substanzen bestimmt. Die Angaben in römischen Ziffern beziehen sich auf die auf den Seiten <sup>5</sup> bis <sup>8</sup> angegebenen besonders bevorzugten Verbindungen.

In 5 Kulturröhrchen wurde eine Verdünnungsserie mit den Konzentrationen 500, 100, 50, 10 und 0 µmol l<sup>-1</sup> der einzelnen Verbindungen in LB-Medium in einem Volumen von 0,5 ml vorgelegt. Die Röhrchen wurden mit je 10 µl aus der Übernachtskultur von E. coli K12 inokuliert und über Nacht bei 37°C geschüttelt. Das Wachstum der Bakterien wurde durch Trübung des Mediums beurteilt. Es wurde die minimale Konzentration bestimmt, bei der das bakterienwachstum inhibiert wurde (Minimale Inhibitionskonzentration MIC)

Die antibakterielle Wirksamkeit von *P. aeruginosa* wurde gleichermaßen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

Substanz	R <sub>5</sub>	A	eingesetzte Form	E.coli MIC (mg/l)	P. aeru- ginosa mg/l
I	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	2,5	5
III	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz Pyrrolring ist in 3- Stellung mit NH <sub>2</sub> substituiert	5	5
II	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	10	5
I	H	CH <sub>2</sub> CHOH	Na-Salz	2,5	1,25
X	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	1,25	1,25
X	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	10	20
III	H	CH <sub>2</sub>	Na-Salz	1,25	10
VII	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	10	40
XXXI	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	10	1,25
XXVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	Na-Salz	5	5
XXXVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N-substituiert in 5-Stellung	Na-Salz	20	80
XXXVI	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> in 3-Stellung	Na-Salz	40	20

Patentansprüche

## 1. Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem (C<sub>1-9</sub>)-Alkylrest, der ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxo- gruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenyl- gruppen substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, -C-O-C- und -C-N-C- besteht, wobei die Kohlenstoffatome von -C-O-C- und -C-N-C- mit einem Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Hydroxygruppen substituiert sein können,

oder in der A der folgenden Formel (II) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, wobei sowohl die C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxo- gruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>- Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>- Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder C<sub>1-26</sub>- Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-,

Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der  $R_1$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 5- und 6-gliedrigen Heterocyclen mit mindestens einem Stickstoffatom im Ring oder polycyclischen Kohlenwasserstoffen, die mindestens einen dieser Heterocyclen enthalten, besteht, wobei mindestens eines dieser Stickstoffatome zu einer Hydroxamsäuregruppe oder Hydroxamsäureestergruppe gehört, und der Heterocyclus gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt und damit auch aromatisch sein kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen und mit verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen substituiert sein kann, wobei die  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein können und mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können und wobei das Stickstoffatom der Hydroxamsäuregruppe oder -säureestergruppe mit  $OR_5$  substituiert ist und

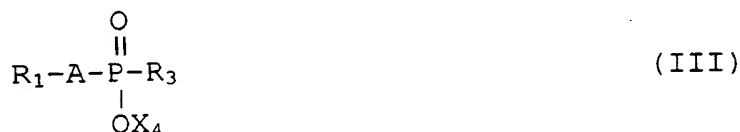
$R_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $OX_3$  und  $OX_4$  besteht,

wobei  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-

diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,  
und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (III)



entspricht, wobei  $\text{R}_3$  bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder ein Amidrest ist und  $\text{X}_4$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (IV)

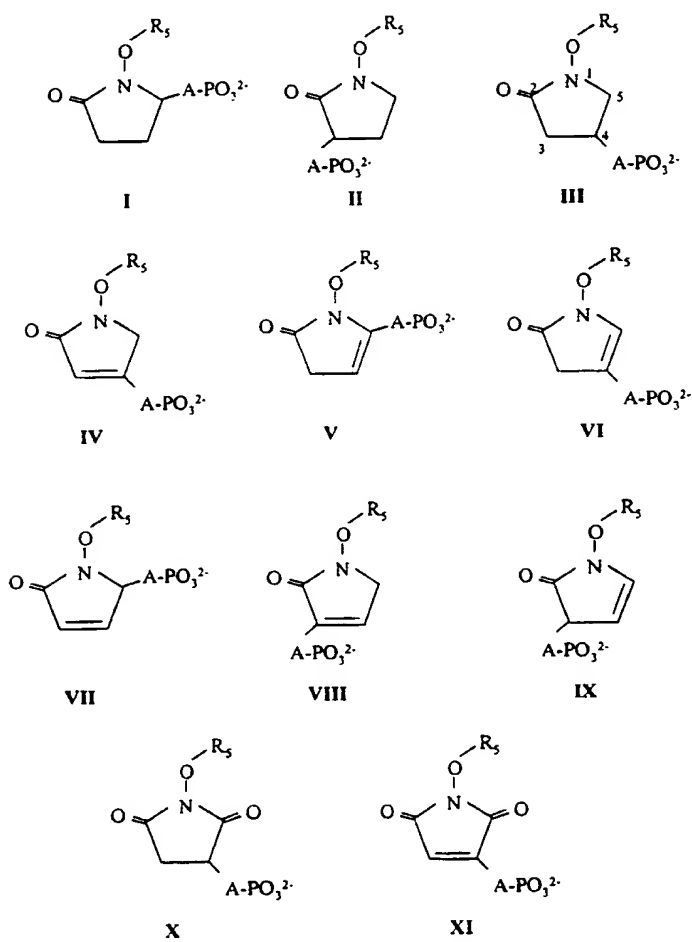


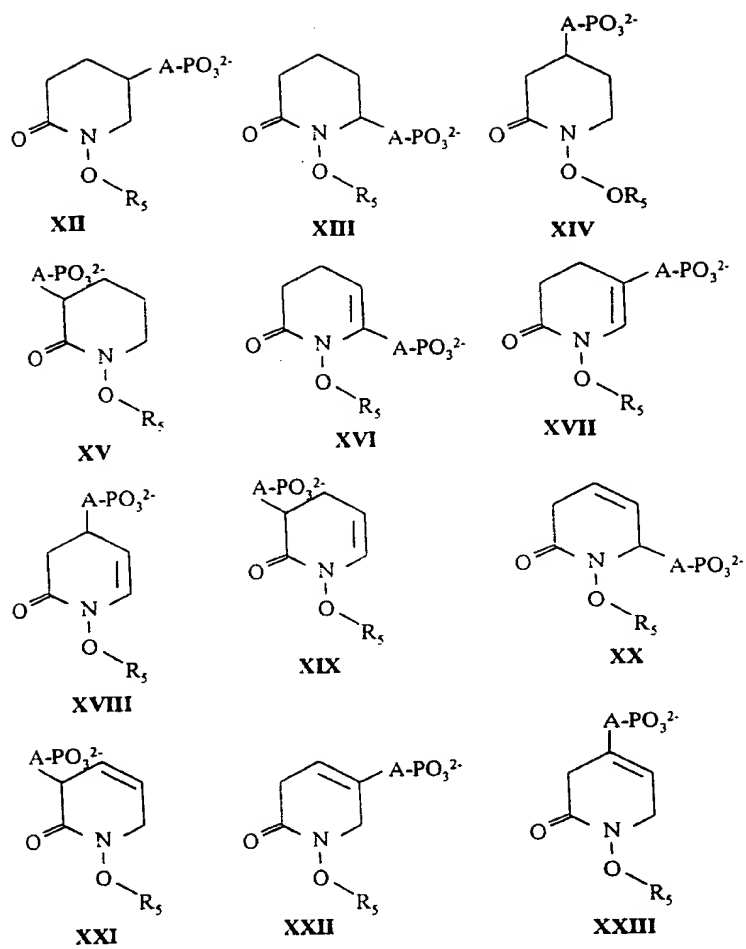
entspricht, wobei  $\text{X}_3$  und  $\text{X}_4$  gleich oder verschieden und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem  $(\text{C}_{1-3})$ -Alkyl, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht.

4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{X}_3$  und  $\text{X}_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.
5. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen, Alkenylen, Hydroxyalkylen und Oxoalkylen besteht.
6. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß A so ausgewählt ist, daß zwischen dem Stickstoffatom der heterocyclische Gruppe und das Phosphoratom drei Atome vorliegen, wobei A bevorzugt ein Methylen, Hydroxymethylen, Ethylen, Ethe-

nylen oder Hydroxyethylen ist.

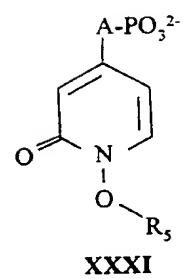
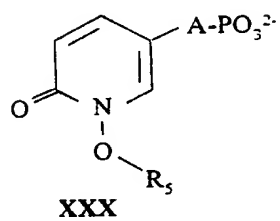
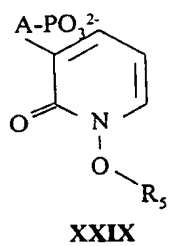
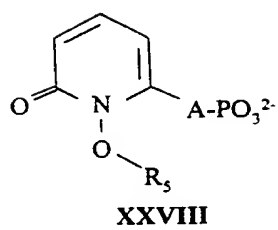
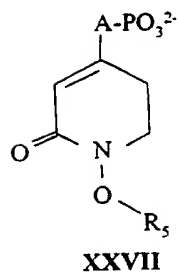
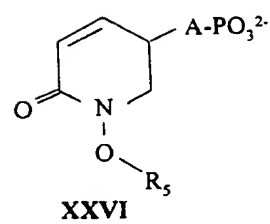
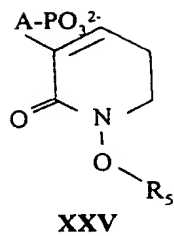
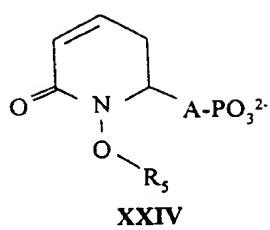
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus

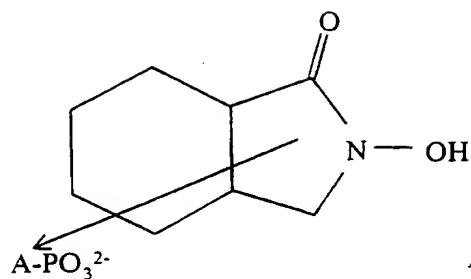




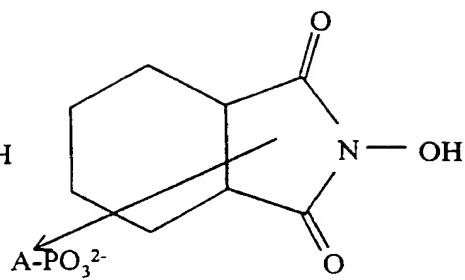


43

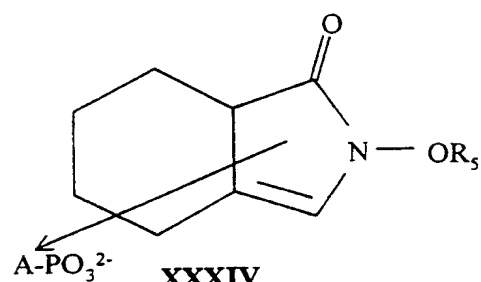




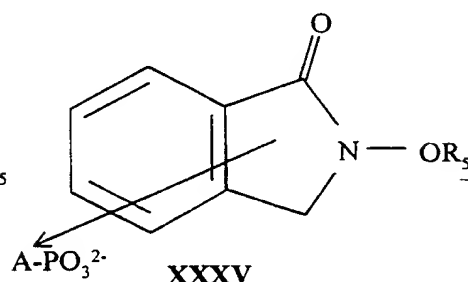
XXXII



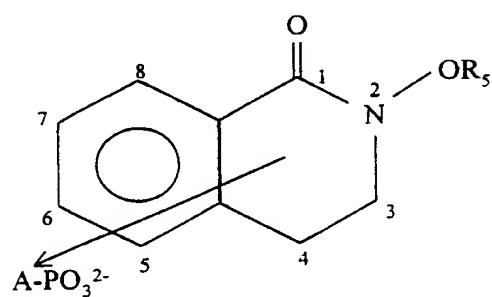
XXXIII



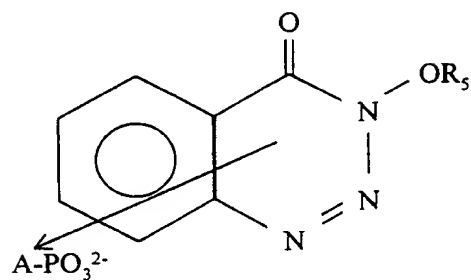
XXXIV



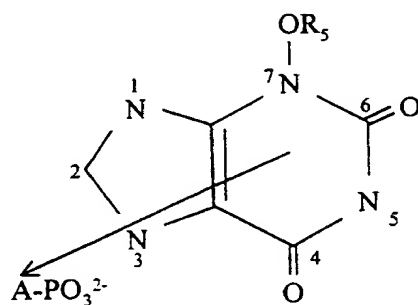
XXXV



XXXVI



XXXVII



XXXVIII

und den entsprechenden Phosphinsäure- und Phosphinoylderivaten besteht, wobei  $R_5$  wie in Anspruch 1 definiert ist.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
11. Pharmazeutisches Präparat zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung infektiöser Prozesse, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororganischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.
12. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/10274

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/572 A61K31/675 A61P31/00 A61P33/00 A01N57/24  
C07F9/59 C07F9/553 C07F9/6561 C07F9/62

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F A61K A61P A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	REGITZ M.: "C-Alkylierung von Dimethyl (bzw. Diäthyl)phosphono- und Diphenylphosphinyldiazomethan mit Carbonylverbindungen (1)" TETRAHEDRON LETTERS., no. 38, 1972, pages 3979-3982, XP002136657 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 table 1, compounds 4e and 4f -/-	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2000

Date of mailing of the international search report

17/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10274

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10 November 1989 (1989-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 abstract & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT);1980; VOL.1.; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.;Res. Lab.; Osaka; Japan	1,9-12
A	US 4 206 156 A (TAKASHI KAMIYA) 3 June 1980 (1980-06-03) the whole document	1,9-12
A	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,US,AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, vol. 19, no. 6, June 1981 (1981-06), pages 1013-1023-1023, XP002113260 ISSN: 0066-4804 the whole document	1,9-12
A	US 4 693 742 A (DENNIS R. PATTERSON) 15 September 1987 (1987-09-15) the whole document	1,8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10 November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 abstract & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.;JAPAN)	1,8
P,A	WO 99 52515 A (JOMAA, HASSAN) 21 October 1999 (1999-10-21) the whole document	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter application No

PCT/EP 99/10274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4206156 A	03-06-1980	GB 1580899 A	10-12-1980
		AR 226522 A	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367428 B	12-07-1982
		AT 564679 A	15-11-1981
		AT 367429 B	12-07-1982
		AT 564779 A	15-11-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AT 564879 A	15-11-1981
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A	09-12-1980
		CH 646978 A	28-12-1984
		CH 646979 A	28-12-1984
		CH 646980 A	28-12-1984
		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2733658 A	09-02-1978
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A,B,	28-01-1978
		ES 461084 A	01-12-1978
		ES 471822 A	16-10-1979
		ES 479210 A	16-12-1979
		ES 479211 A	16-12-1979
		FI 772280 A,B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		HU 182023 B	28-12-1983
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986
		MX 154942 A	08-01-1988
		NL 7708325 A	31-01-1978
		NO 772652 A,B,	30-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A,B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A,B,	17-06-1981
		ES 479212 A	16-12-1979
		FI 821745 A,B,	18-05-1982
		MX 4945 E	10-01-1983
		NO 821484 A,B,	30-01-1978
		PH 13967 A	12-11-1980
US 4693742 A	15-09-1987	NONE	
JP 61106504 A	24-05-1986	NONE	
WO 9952515 A	21-10-1999	DE 19825585 A	21-10-1999
		DE 19843222 A	30-03-2000
		DE 19843223 A	30-03-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Original Application No

PCT/EP 99/10274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9952515 A		AU 4120899 A	01-11-1999
		AU 4481699 A	01-11-1999
		WO 9952938 A	21-10-1999
		WO 0016757 A	30-03-2000
		WO 0017212 A	30-03-2000